

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Rocuroniumbromide Fresenius Kabi 10 mg/ml oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml oplossing voor injectie/infusie bevat 10 mg rocuroniumbromide.

Elke injectieflacon met 5 ml bevat 50 mg rocuroniumbromide.

Elke injectieflacon met 10 ml bevat 100 mg rocuroniumbromide.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke injectieflacon van 5 ml bevat 0,72 mmol (of 16.7 mg) natrium.

Elke injectieflacon van 10 ml bevat 1,44 mmol (of 33.4 mg) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie

Heldere, kleurloze tot licht bruine oplossing

pH van de oplossing: 2,8 tot 3,2

Osmolaliteit: 270 – 330 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Rocuroniumbromide is aangewezen bij volwassenen en pediatrische patiënten (van pasgeborenen tot adolescenten (0 tot < 18 jaar)) als adjuvans bij algemene anaesthesie ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende routine inductie en om skeletspierrelaxatie te verkrijgen gedurende chirurgische ingrepen. Bij volwassenen is Rocuroniumbromide Fresenius Kabi 10 mg/ml tevens aangewezen om tracheale intubatie gedurende spoedinductie te vergemakkelijken en als adjuvans in de Intensive Care Unit (ICU) (ter vergemakkelijking van intubatie) voor kortstondig gebruik

4.2 Dosering en wijze van toediening

Rocuroniumbromide moet alleen toegediend worden door ervaren personeel dat bekend is met het gebruik van neuromusculair blokkerende stoffen. Adequate faciliteiten en personeel voor endotracheale intubatie en kunstmatige beademing moeten beschikbaar zijn voor onmiddellijk gebruik.

Evenals voor alle andere neuromusculair blokkerende stoffen, dient de dosering van rocuroniumbromide voor elke patiënt afzonderlijk te worden bepaald. De gebruikte anaesthesiemethode en de verwachte duur van de ingreep, de wijze van sedatie en de verwachte duur van kunstmatige beademing, de mogelijke interactie met andere geneesmiddelen die gelijktijdig worden toegediend, en de toestand van de patiënt moeten in acht genomen worden bij het bepalen van de dosis. Het gebruik van een geschikte neuromusculaire monitortechniek wordt aanbevolen om de neuromusculaire blokkade en het herstel te evalueren.

Inhalatie-anaesthetica versterken de neuromusculair blokkerende werking van rocuroniumbromide. Deze versterking wordt pas klinisch relevant in de loop van de anaesthesie wanneer een bepaalde weefselconcentratie van de vluchtige stoffen is bereikt. Daarom dienen bij langdurende ingrepen (langer dan 1 uur) onder inhalatie-anaesthesie lagere onderhoudsdoses rocuroniumbromide met minder frequente intervallen te worden toegediend of moet de infusiesnelheid worden verlaagd (zie rubriek 4.5).

Bij volwassen patiënten kan het volgende doseringsschema dienen als algemene richtlijn voor tracheale intubatie en voor spierrelaxatie bij kort tot langdurende chirurgische ingrepen en voor gebruik in de Intensive Care.

Chirurgische Ingrepen

Tracheale intubatie:

De standaard intubatedosis tijdens routine-inductie van anaesthesie is 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht, waarna binnen 60 seconden adequate intubatiecondities bereikt worden in bijna alle patiënten. Ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende spoedinductie van de anaesthesie wordt 1,0 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht aanbevolen, waarna eveneens binnen 60 seconden adequate intubatiecondities bereikt worden in bijna alle patiënten. Wanneer een dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht wordt gebruikt gedurende spoedinductie van anaesthesie dan wordt geadviseerd om pas 90 seconden na toediening van rocuroniumbromide de patiënt te intuberen.

Hogere doseringen

Mocht er reden zijn voor de keuze van hogere doseringen aan individuele patiënten, er zijn geen aanwijzingen in klinische studies dat het gebruik van initiële doseringen tot 2 mg/kg rocuroniumbromide geassocieerd wordt met een toegenomen frequentie of ernst van cardiovasculaire effecten. Het gebruik van deze hoge doseringen verkort de aanvangstijd en verlengt de werkingsduur (zie rubriek 5.1).

Onderhoudsdosering:

De aanbevolen onderhoudsdosis is 0,15 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. Bij langdurige inhalatie-anaesthesie dient deze te worden verlaagd tot 0,075 - 0,1 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. De onderhoudsdoses kunnen het best worden toegediend wanneer de spierrespons zich tot 25% van de controlewaarde heeft hersteld, of wanneer 2 tot 3 responsen op TOF-stimulatie (train of four) aanwezig zijn.

Continue infusie:

Wanneer rocuroniumbromide wordt toegediend door middel van continue infusie wordt aanbevolen te beginnen met een initiële dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht en wanneer de neuromusculaire blokkade begint te herstellen, kan de toediening via infusie worden begonnen. De infusiesnelheid dient zodanig te zijn dat de spierrespons 10% van de controlewaarde blijft, of dat 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie aanwezig blijven.

Bij volwassenen onder intraveneuze anaesthesie ligt de infusiesnelheid die nodig is om de neuromusculaire blokkade op dit niveau te houden tussen 0,3 en 0,6 mg/kg/h. Onder inhalatie-anaesthesie ligt de infusiesnelheid tussen 0,3 en 0,4 mg/kg/h.

Continue controle van de neuromusculaire blokkade wordt aanbevolen aangezien de vereiste infusiesnelheid van patiënt tot patiënt verschilt en afhankelijk is van de toegepaste anaesthesiemethode.

Dosering bij zwangere patiënten:

Bij patiënten die een keizerssnede ondergaan, is het aanbevolen slechts een dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht te gebruiken, aangezien een dosis van 1,0 mg/kg niet onderzocht werd bij deze patiëntengroep.

Omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken, kan na toediening van neuromusculair blokkerende stoffen het opheffen van de neuromusculaire blokkade vertraagd of onvoldoende zijn bij patiënten die wegens zwangerschapstoxicose werden behandeld met magnesiumzouten. Daarom dient bij deze patiënten de dosering rocuronium verlaagd te worden en aangepast te worden op basis van de spierrespons.

Voor meer informatie zie ook rubriek 4.6.

Pediatrische populatie

Voor neonaten (0-27dagen), pasgeborenen (28 dagen – 2 maanden), peuters (3 maanden – 23 maanden), kinderen (2 – 11 jaar) en adolescenten (12 - 17 jaar) zijn de aanbevolen intubatiedosis tijdens routine anaesthesie en de onderhoudsdosis gelijk aan die voor volwassenen. Hoewel, de werkzaamheid van de enkelvoudige intubatiedosis zal langer zijn bij pasgeborenen en peuters dan bij kinderen (zie sectie 5.1)

Voor continue infusie in pediatrie zijn de infusiesnelheden, met uitzondering van kinderen (2-11 jaar), hetzelfde als bij volwassenen. Het is mogelijk dat hogere infusiesnelheden nodig zijn bij kinderen (2-11 jaar). Dezelfde initiële infusiesnelheden als bij volwassenen worden aanbevolen voor kinderen (2-11 jaar) en dit dient zodanig te worden aangepast dat de spierrespons 10% van de controlewaarde blijft, of dat 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie aanwezig blijven.

De ervaring met rocuroniumbromide bij spoedinductie in pediatrie patiënten is beperkt. Daarom wordt rocuroniumbromide niet aanbevolen ter vergemakkelijking van tracheale intubatie gedurende spoedinductie bij pediatrie patiënten.

Dosering voor geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie:

De standaard intubatiedosis voor geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie tijdens routine-inductie van anaesthesie is 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. Bij patiënten waarin een verlengde werkingsduur verwacht wordt, dient voor spoedinductie van anaesthesie een dosis van 0,6 mg/kg overwogen te worden hoewel het mogelijk is dat adequate condities voor intubatie pas bereikt worden 90 seconden na toediening van rocuroniumbromide. Onafhankelijk van de toegepaste anaesthesietechniek is de aanbevolen onderhoudsdosis voor deze patiënten 0,075 – 0,1 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht, en de aanbevolen infusiesnelheid 0,3 – 0,4 mg/kg/h (zie Continue infusie) (zie ook rubriek 4.4).

Dosering voor patiënten met overgewicht en obesitas:

Bij gebruik bij patiënten met overgewicht en obesitas (gedefinieerd als patiënten met een lichaamsgewicht van 30% of meer boven het ideale lichaamsgewicht) dienen de doses te worden verlaagd uitgaande van een vetvrije lichaamsmassa.

Gebruik in de Intensive Care

Tracheale intubatie

Voor tracheale intubatie dienen dezelfde doses te worden gebruikt als hierboven beschreven voor chirurgische ingrepen.

Toediening

Rocuroniumbromide wordt intraveneus (i.v.) toegediend ofwel als bolusinjectie ofwel als een continue infusie (zie ook rubriek 6.6 voor verdere informatie).

Dit geneesmiddel is alleen voor éénmalig gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Rocuroniumbromide is gecontraïndiceerd bij patiënten met overgevoeligheid voor rocuroniumbromide of voor het bromide-ion of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aangezien rocuroniumbromide een verlamming van de ademhalingspijpen veroorzaakt, moeten patiënten die hiermee worden behandeld kunstmatig worden beademd totdat de spontane ademhaling voldoende is hersteld. Zoals geldt voor alle neuromusculair blokkerende stoffen, dient vooraf beoordeeld te worden of moeilijkheden bij intubatie verwacht kunnen worden, in het bijzonder bij een spoedinductie van anesthesie. In geval van moeilijkheden bij intubatie resulterend in een klinische

noodzaak tot onmiddellijke opheffing van een door rocuroniumbromide geïnduceerde neuromusculaire blokkade, dient het gebruik van sugammadex te worden overwogen.

Zoals met andere neuromusculair blokkerende stoffen, zijn er meldingen van residuale neuromusculaire blokkadedoor rocuroniumbromide. Om complicaties door residuale neuromusculaire blokkade te voorkomen, wordt het aanbevolen om pas te extuberen nadat de patiënt voldoende is hersteld van de neuromusculaire blokkade. Er kan een verhoogd risico zijn op residuale neuromusculaire blokkade bij oudere patiënten (65 jaar of ouder). Men dient ook rekening te houden met andere factoren die residuale curarisatie kunnen veroorzaken na extubatie in de postoperatieve fase (zoals interacties met andere geneesmiddelen of de toestand van de patiënt). Indien niet opgenomen in een standaardprocedure, dient het gebruik van een onderdrukkingsmiddel (zoals sugammadex of acetylcholinesterase inhibitors) te worden overwogen, vooral in gevallen waar residuale curarisatie mogelijk kan optreden.

Het is van essentieel belang om zich ervan te verzekeren dat de patiënt spontaan, diep en regelmatig ademhaalt voordat hij de operatiekamer verlaat na anaesthesie.

Hoge mate van kruisgevoeligheid tussen neuromusculair blokkerende stoffen is gemeld. Daarom moet, waar mogelijk, vóór toediening van dit geneesmiddel, overgevoeligheid voor andere neuromusculair blokkerende stoffen worden uitgesloten. Dit geneesmiddel mag alleen worden gebruikt als het absoluut noodzakelijk is bij gevoelige patiënten. Patiënten die onder algemene anesthesie een overgevoeligheidsreactie ervaren, moeten vervolgens worden getest op overgevoeligheid voor andere neuromusculaire blokkers.

Doses groter dan 0,9 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht kunnen de hartfrequentie verhogen. Dit effect zou de bradycardie die wordt veroorzaakt door andere anaesthetica of door vagale stimulatie kunnen tegengaan.

In het algemeen is verlengde paralyse en/of relaxatie van de skeletspieren na langdurig gebruik van neuromusculaire blokkers in de Intensive Care Unit gemeld. Om een mogelijke verlenging van neuromusculaire blokkade en/of overdosis te helpen voorkomen, wordt het sterk aanbevolen neuromusculaire transmissie te controleren gedurende het gebruik van neuromusculaire blokkers. Het is tevens essentieel dat de patiënten adequate analgesie en sedatie krijgen. Bovendien dienen de neuromusculaire blokkersaangepast te worden op basis van het effect bij de individuele patiënten, door of onder toezicht van ervaren artsen die vertrouwd zijn met hun werking en met geschikte neuromusculaire monitoringstechnieken.

Omdat rocuroniumbromide altijd wordt gebruikt met andere geneesmiddelen en omwille van het risico op kwaadaardige hyperthermie tijdens anesthesie, zelfs als er geen veroorzakende factoren aanwezig zijn, moeten artsen zich bewust zijn van de vroege symptomen, bevestigende diagnose en de behandeling van kwaadaardige hyperthermie alvorens de anesthesie te beginnen. Zeldzame gevallen van kwaadaardige hyperthermie met rocuroniumbromide zijn waargenomen bij post-marketing surveillance; echter het oorzakelijk verband is niet bewezen.

Er zijn regelmatige meldingen van myopathie na langdurig gebruik van andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkers in de ICU in combinatie met corticosteroidtherapie. Daarom wordt voor patiënten die zowel neuromusculaire blokkerende stoffen als corticosteroiden gebruiken, de periode van gebruik van de neuromusculaire blokkerende stof zoveel mogelijk beperkt).

Rocuronium mag alleen worden toegediend na een volledig herstel van de neuromusculaire blokkade veroorzaakt door suxamethonium.

De volgende condities kunnen de farmacokinetiek en/of farmacodynamiek van rocuroniumbromide beïnvloeden:

Lever- en/of galwegaandoeningen en nierinsufficiëntie

Rocuroniumbromide wordt uitgescheiden in de urine en de gal. Daarom dient het met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met klinisch relevante lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie. Bij deze patiëntengroepen is verlenging van de werkingsduur waargenomen bij doses van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht.

Verlengde circulatietijd

Conditie die gepaard gaat met een verlengde circulatietijd, zoals cardiovasculaire aandoeningen, gevorderde leeftijd en oedeemvorming met als gevolg een toename van het distributievolume, kunnen de aanvangstijd vertragen. De werkingsduur kan ook verlengd worden als gevolg van een verminderde plasmaklaring.

Neuromusculaire aandoeningen

Zoals andere neuromusculair blokkerende stoffen dient rocuroniumbromide met uiterste voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een neuromusculaire aandoening of na poliomyelitis, aangezien de respons op neuromusculair blokkerende stoffen in deze gevallen aanzienlijk gewijzigd kan zijn. De mate en de aard van de wijzigingen kunnen sterk variëren. Bij patiënten met myasthenia gravis of het myasthenie-(Eaton-Lambert-) syndroom, kunnen lage doses rocuroniumbromide uitgesproken effecten hebben en rocuroniumbromide dient aangepast te worden afhankelijk van de respons.

Hypothermie

Bij ingrepen onder hypothermische condities is het neuromusculair blokkerende effect van rocuroniumbromide toegenomen en is de werkingsduur verlengd.

Obesitas

Evenals andere neuromusculair blokkerende stoffen, kan rocuroniumbromide een verlengde werkingsduur vertonen en een verlengde spontane hersteltijd bij obese patiënten hebben, indien de toegediende doses berekend worden op het feitelijke lichaamsgewicht.

Brandwonden

Het is bekend dat patiënten met brandwonden een resistentie tegen niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen ontwikkelen. Het is aanbevolen de dosis aan te passen op basis van de respons.

Hypertensieve crisis bij patiënten met feochromocytoom

Uit postmarketinggegevens zijn gevallen van hypertensieve crisis naar voren gekomen waarbij sprake is van een tijdsverband met toediening van rocuronium aan patiënten met gediagnosticeerd of latent feochromocytoom. Rocuronium moet daarom met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten.

Conditie die de effecten van rocuroniumbromide kunnen versterken

Hypokaliëmie (bijvoorbeeld na ernstig braken, diarree en behandeling met diuretica), hypermagnesiëmie, hypocalciëmie (na uitgebreide transfusies), hypoproteïnemie, dehydratie, acidose, hypercapnie, cachexie.

Ernstige elektrolytenstoornissen, wijzigingen van de pH van het bloed of dehydratie moeten daarom, waar mogelijk, worden gecorrigeerd.

Dit geneesmiddel bevat 3,3 mg natrium per ml, overeenkomend met 0,17% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Van de volgende geneesmiddelen is aangetoond dat ze de intensiteit en/of de duur van de werking van niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen beïnvloeden:

Effect van andere geneesmiddelen op Rocuroniumbromide

Versterkt effect:

- Gehalogeneerde vluchtige anesthetica versterken de neuromusculaire blokkade van Rocuroniumbromide. Het effect komt enkel tot uiting met onderhoudsdosering (zie rubriek 4.2). Omkering van de blokkade door anticholinesterase inhibitoren kan ook geïnhibeerd worden.
- Na intubatie met suxamethonium (zie rubriek 4.4)
- Hoge doses van: thiopental, methohexital, ketamine, fentanyl, gammahydroxyboterzuur, etomidat en propofol
- Andere niet-depolariserende neuromusculair blokkerende stoffen
- Voorafgaande toediening van suxamethonium (*zie rubriek 4.4*)
- Langetermijn gelijktijdig gebruik van corticosteroiden en Rocuroniumbromide in de Intensive Care Unit kan resulteren in verlengde duur van neuromusculaire blokkade of myopathie (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Andere geneesmiddelen:

- Antibiotica: aminoglycosides, lincosamides (bv. lincomycine en clindamycine), polypeptide-antibiotica, acylamino-penicilline-antibiotica, tetracyclines, hoge doses metronidazol.
- Diuretica, thiamine, MAO-remmers, kinidine en z'n isomeer kinine, protamine, adrenerge blokkerende stoffen, magnesiumzouten, calciumantagonisten, lithiumzouten, lokale anaesthetica (lidocaïne i.v., bupivacaïne epiduraal) en acute toediening van fenytoïne of bètablokkerende agentia.

Recurarisatie werd gerapporteerd na postoperatieve toediening van: aminoglycoside-, lincosamide-, polypeptide- en acylamino-penicilline-antibiotica, kinidine, kinine en magnesiumzouten (zie rubriek 4.4)

Verminderd effect:

- Neostigmine, edrofonium, pyridostigmine, aminopyridinederivaten
- Voorafgaande chronische toediening van corticosteroiden, fenytoïne of carbamazepine
- Noradrenaline, azathioprine (slechts een tijdelijk en beperkt effect), theofylline, calciumchloride, kaliumchloride
- Protease-inhibitoren (gabexaat, ulinastatine)

Variabel effect:

De toediening van andere niet-depolariserende neuromusculaire blokkerende stoffen in combinatie met rocuroniumbromide kan verzwakking of versterking van de neuromusculaire blokkade veroorzaken, afhankelijk van de volgorde van toediening en de gebruikte neuromusculaire blokkerende stof. Suxamethonium dat gegeven wordt na de toediening van rocuroniumbromide kan versterking of verzwakking veroorzaken van het neuromusculair blokkerende effect van rocuroniumbromide.

Effect van rocuroniumbromide op andere geneesmiddelen:

Rocuroniumbromide gecombineerd met lidocaïne kan resulteren in een snellere werking van lidocaïne.

Pediatrische patiënten

Er werden geen afzonderlijke interactiestudies uitgevoerd. Met bovengenoemde interacties voor volwassenen en hun speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik (zie sectie 4.4) dient tevens rekening te worden gehouden bij pediatrie patiënten.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over het gebruik van rocuroniumbromide bij zwangere vrouwen. Onderzoek bij dieren geven geen aanwijzingen voor directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, embryonale/foetale ontwikkeling, bevalling of postnatale

ontwikkeling. Voorzichtigheid is geboden wanneer rocuroniumbromide wordt voorgeschreven aan zwangere vrouwen.

Keizersnede

Rocuroniumbromide kan gebruikt worden als deel van een spoedinductie bij patiënten die een keizersnede ondergaan, indien geen moeilijkheden bij intubatie verwacht worden en indien een voldoende hoge dosis anestheticum is toegediend, of na intubatie met suxamethonium. De veiligheid van een dosis van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ rocuroniumbromide is aangetoond bij zwangeren die een keizersnede hebben ondergaan. Rocuroniumbromide heeft geen invloed op de Apgar-score, foetale spierspanning of cardiorespiratoire aanpassing.

Uit bloedmonsters van de navelstreng is aangetoond dat alleen kleine hoeveelheden rocuroniumbromide de placenta passeren Dit leidt niet tot klinische bijwerkingen in de pasgeborene.

NB 1: Doses van $1,0 \text{ mg/kg}^{-1}$ zijn onderzocht gedurende spoedinductie, maar niet in patiënten die een keizerssnede ondergaan. Daarom is enkel een dosis van $0,6 \text{ mg.kg}^{-1}$ aanbevolen bij deze patiëntengroep.

NB: Omdat magnesiumzouten de neuromusculaire blokkade versterken, kan na toediening van neuromusculair blokkerende stoffen de omkering van de neuromusculaire blokkade vertraagd worden of onvoldoende zijn bij patiënten die wegens zwangerschapstoxicose werden behandeld met magnesiumzouten. Daarom dient de dosering van Rocuroniumbromide bij deze patiënten verlaagd te worden en aangepast te worden op basis van de spierrespons.

Borstvoeding

Het is niet bekend of rocuroniumbromide wordt uitgescheiden in de humane moedermelk. Uit dierexperimenten is gebleken dat er niet-significante hoeveelheden rocuroniumbromide worden uitgescheiden in de moedermelk. Rocuroniumbromide mag enkel gegeven worden aan vrouwen die borstvoeding geven wanneer de voordelen de risico's overstijgen. Het is aanbevolen zich na de toediening van een eenmalige dosis te onthouden van de volgende borstvoeding gedurende vijf keer de halveringstijd van de uitscheiding van rocuronium, dat wil zeggen ongeveer 6 uur.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aangezien rocuroniumbromide gebruikt is als adjuvans bij algemene anesthesie, moeten de normale voorzorgmaatregelen getroffen worden na algemene anesthesie van ambulante patiënten.

4.8 Bijwerkingen

De meest voorkomende neveneffecten zijn pijn/reactie ter hoogte van de injectieplaats, veranderingen in vitale tekenen en verlengde neuromusculaire blokkade. De meest frequent gerapporteerde ernstige neveneffecten tijdens postmarketing toezicht zijn anafylactische en anafylactoïde reacties en geassocieerde symptomen. Zie ook uitleg onderaan de tabel

MedDRA SOC	Standaard term ¹		
	Soms/zelden ² (<1/100, >1/10.000)	Zeer zelden (<1/10.000)	Onbekend
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid Anafylactische reacties Anafylactoïde reacties Anafylactische shock Anafylactoïde shock	
Zenuwstelselaandoeningen		Slappe verlamming	

Oogaandoeningen			Mydriase ³ Lichtstijve pupillen ³
Hartaandoeningen	Tachycardie		Syndroom van Kounis
Bloedvataandoeningen	Hypotensie	Circulatoire collaps en shock Warmteopwellingen	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Bronchospasmen	Apneu Respiratoir falen
Huid- en onderhuidsandoeningen		Angio-oedeem Urticaria Rash Erythemateuze rash Jeuk Exantheem	
Skeletspierstelsel- en bindweefselandoeningen		Spierzwakte ⁴ Steroïdale myopathie ⁴	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Geneesmiddel onwerkzaam Verminderd geneesmiddeleffect/ Verminderde therapeutische respons Verhoogd geneesmiddeleffect/ therapeutische respons Pijn ter hoogte van de injectieplaats Reactie ter hoogte van de injectieplaats	Gezichtsoedeem	
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Verlengde neuromusculaire blokkade Vertraagd herstel na anesthesie	Luchtwegenproblemen als gevolg van de anesthesie	

¹ Frequenties zijn geschat op basis van post-marketing toezichtrapporten en gegevens uit de algemene literatuur.

² Post-marketing toezichtgegevens kunnen geen exacte cijfers geven over het optreden. Om die reden werd de gerapporteerde frequentie ingedeeld over 2 in plaats van 5 categorieën.

³ In de context van een mogelijke toename van de permeabiliteit of een beschadiging van de bloed-hersenbarrière

⁴ Na verlengd gebruik op de Intensive Care Unit.

Anafylactische reacties

Alhoewel zeer zeldzaam, zijn er ernstige anafylactische reacties op neuromusculaire blokkerende stoffen, inclusief rocuroniumbromide, gerapporteerd. Anafylactische/anafylactoïde reacties zijn: bronchospasme, cardiovasculaire veranderingen (bijv. hypotensie, tachycardie, circulatoire collaps, shock), en huidveranderingen (bijv. angioedeem, urticaria). Deze reacties hadden in sommige gevallen een fatale afloop. Vanwege de mogelijke ernst van deze reacties dient men er altijd rekening mee te houden en de nodige voorzorgsmaatregelen te nemen.

Lokale reacties op plaats van injectie

Pijn bij injectie is gerapporteerd gedurende spoedinductie van anaesthesie, voornamelijk wanneer de patiënt nog niet helemaal het bewustzijn heeft verloren en in het bijzonder wanneer propofol gebruikt wordt als inductiemiddel. In klinische studies is pijn bij injectie waargenomen in 16% van de patiënten

die spoedinductie ondergingen met propofol en in minder dan 0,5% van de patiënten die spoedinductie ondergingen met fentanyl en thiopental.

Verhoogde histaminespiegel

Aangezien bekend is dat neuromusculaire blokkerende stoffen het vrijkomen van histamine kunnen veroorzaken, zowel lokaal op de injectieplaats als systemisch, dient men steeds rekening te houden met het mogelijk optreden van jeuk en erytheem op de injectieplaats en/of systemische histaminoïde (anafylactoïde) reacties (zie ook onder anafylactische reacties hierboven) bij de toediening van deze geneesmiddelen.

In klinische studies is slechts een geringe toename van de gemiddelde histamineplasmaspiegels geconstateerd na snelle toediening van een bolusdosis van 0,3 – 0,9 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide

Postmarketingmeldingen wijzen op overgevoeligheid voor zowel rocuronium als voor het rocuronium-sugammadexcomplex.

Verlengde neuromusculaire blokkade

De meest frequente bijwerking van de geneesmiddelengroep niet-depolariserende blokkerende stoffen bestaat uit een verlenging van de farmacologische werking van de stof, langer dan de tijd die nodig is. Dit kan variëren van skeletspierzwakte tot ernstige en verlengde skeletspierverlamming die resulteert in ademhalingsmoeilijkheden of apneu.

Myopathie

Myopathie werd gerapporteerd na het gebruik van verschillende neuromusculair blokkerende stoffen in de Intensive Care Unit in combinatie met corticosteroiden (zie rubriek 4.4)

Pediatrische populatie

Een meta-analyse van 11 klinische studies bij pediatrie patiënten (n=704) met rocuroniumbromide (tot 1 mg/kg) heeft aangetoond dat tachycardie voorkomt als nevenwerking met een frequentie van 1.4%

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In het geval van een overdosis en verlengde neuromusculaire blokkade, moet de patiënt beademd worden en geseedeerd blijven. Er zijn 2 opties voor de omkering van de neuromusculaire blokkade: (1) Bij volwassenen kan sugammadex gebruikt worden voor de omkering van intense en diepe blokkade. De dosis sugammadex hangt af van het niveau van de neuromusculaire blokkade. (2) Een acetylcholinesteraseremmer (bv. neostigmine, edrofonium, pyridostigmine) of sugammadex kan gebruikt worden zodra het spontaan herstel begint en dient te worden toegediend in de juiste doses. Wanneer de toediening van een acetylcholinesteraseremmende stof de neuromusculaire effecten van rocuroniumbromide niet kan onderdrukken, moet de beademing worden voortgezet tot de spontane ademhaling is hersteld. Herhaalde doseringen van een acetylcholinesteraseremmer kunnen gevaarlijk zijn.

In dierexperimenten trad ernstige onderdrukking van de cardiovasculaire functie op, leidend tot cardiale collaps, pas op na toediening van een cumulatieve dosis van 750 x ED₉₀ (135 mg.kg⁻¹ rocuroniumbromide).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: spierverslappers, perifeer actieve stoffen, andere quaternaire ammoniumverbindingen.

ATC-code: M03AC09

Werkingsmechanisme

Rocuroniumbromide is een intermediair werkende, non-depolariserende neuromusculaire blokkerende stof met een snelle aanvangstijd, met alle farmacologische eigenschappen die kenmerkend zijn voor deze groep geneesmiddelen (curariform). Het werkt door competitie met de cholinergische nicotinereceptoren ter hoogte van de motorische eindplaat. Deze werking wordt geantagoniseerd door acetylcholinesteraseremmers zoals neostigmine, edrofonium en pyridostigmine.

Farmacodynamische effecten

De ED₉₀ (de dosis die nodig is om een onderdrukking te bewerkstelligen van 90% van de spierrespons van de duim bij prikkeling van de nervus ulnaris) is bij uitgebalanceerde anaesthesie ongeveer 0,3 mg per kg lichaamsgewicht. De ED₉₅ bij zuigelingen is lager dan bij volwassenen en kinderen (respectievelijk 0,25, 0,35 en 0,40 mg/kg).

Routine

Binnen 60 seconden na intraveneuze toediening van een dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht (2 x ED₉₀ bij uitgebalanceerde anaesthesie) kunnen adequate intubatiecondities worden bereikt in bijna alle patiënten. Bij 80% van deze patiënten worden de intubatiecondities als excellent beoordeeld. Binnen 2 minuten wordt een algemene spierparalyse bereikt die geschikt is voor elk type procedure.

De klinische werkingsduur (de werkingsduur tot spontaan herstel van de spierrespons tot 25% van de controlewaarde) is bij deze dosis 30 – 40 minuten. De totale werkingsduur (de werkingsduur tot spontaan herstel van de spierrespons tot 90% van de controlewaarde) is 50 minuten. De gemiddelde tijd tot een spontaan herstel tot 25-75% van de spierrespons (recovery index) is na een bolusdosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht 14 minuten.

Bij lagere doseringen van 0,3 – 0,45 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht (1 – 1 ½ x ED₉₀) is het intreden van de werking trager en is de werkingsduur korter.

Na toediening van 0,45 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht worden na 90 seconden aanvaardbare intubatiecondities bereikt. Met hoge dosissen van 2 mg/kg is de werkingsduur 110 minuten.

Spoedinductie

Tijdens spoedinductie met propofol of fentanyl/thiopental worden aanvaardbare intubatiecondities bereikt binnen 60 seconden in 93% respectievelijk 96% van de patiënten na toediening van een dosis van 1,0 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht. Binnen deze groepen worden in 70% van de gevallen de intubatiecondities als excellent beoordeeld. De klinische werkingsduur van deze dosis is bijna 1 uur, waarna de neuromusculaire blokkade veilig opgeheven kan worden. Na toediening van een dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht worden aanvaardbare intubatiecondities bereikt binnen 60 seconden in 81% respectievelijk 75% van de patiënten die spoedinductie van anaesthesie ondergaan met propofol respectievelijk fentanyl/thiopental.

Intensive Care

Het gebruik van rocuronium in de Intensive Care Unit werd bestudeerd in twee open-label studies. In totaal 95 volwassen patiënten werd behandeld met een initiële dosis van 0,6 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht, gevolgd door continue infusie van 0,2 – 0,5 mg/kg/h tijdens het eerste uur van de toediening zodra de spierrespons herstelt tot 10% of bij de terugkeer van 1 tot 2 responsen op TOF-stimulatie. De doseringen werden individueel bepaald. In de daaropvolgende uren werden de doses verlaagd onder regelmatig controle van de TOF-stimulatie. Toediening gedurende een periode van 7 dagen werd onderzocht.

Een adequate neuromusculaire blokkade werd bereikt, maar er was een grote variatie in infusiesnelheden per uur tussen patiënten en een verlengd herstel van neuromusculaire blokkade.

De tijd tot herstel van de TOF-ratio tot 0,7 is niet significant gecorreleerd aan de totale duur van de rocuronium infusie. Na continue infusie gedurende 20 uur of langer is de gemiddelde (range) tijd tussen de terugkeer van T₂ op TOF-stimulatie en het herstel van een TOF-ratio van 0,7 ongeveer tussen 0,8 en 12,5 uur bij patiënten zonder multipel orgaanfalen en 1,2 – 25,5 uur bij patiënten met multipel orgaanfalen.

Geriatrische patiënten en patiënten met lever- en/of galwegaandoeningen en/of nierinsufficiëntie

De werkingsduur van onderhoudsdoses van 0,15 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht kan enigszins verlengd zijn bij enfluraan- en isofluraananaesthesie bij geriatrische patiënten en bij patiënten met lever- of nieraandoeningen (ongeveer 20 minuten) dan bij patiënten met normaal werkende uitscheidingsorganen onder intraveneuze anaesthesie (ongeveer 13 minuten) (zie rubriek 4.2). Bij herhaalde onderhoudsdoses volgens de aanbevelingen is geen accumulatie van het effect (toenemende verlenging van de werkingsduur) waargenomen.

Pediatrische populatie

De gemiddelde tijd tot het intreden van de werking bij zuigelingen, peuters en kinderen na een intubatedosis van 0.6mg/kg, is iets korter dan bij volwassenen. Vergelijking binnen de pediatrie groep toonde aan dat de gemiddelde tijd tot het intreden van de werking bij pasgeborenen en adolescenten (1 min) iets langer is dan bij zuigelingen, peuters en kinderen (respectievelijk 0.4, 0.6 en 0.8min). De duur van de relaxatie en de hersteltijd neigt korter te zijn bij kinderen in vergelijking tot zuigelingen en volwassenen. Vergelijking binnen de pediatrie groep toonde aan dat de gemiddelde tijd tot heroptreden van T₃ verlengd was bij pasgeborenen en zuigelingen (respectievelijk 56.7min en 60.7min) ten opzichte van peuters, kinderen en adolescenten (respectievelijk 45,4 min, 37,6 min en 42,9 min).

Gemiddelde (SD) tijd tot het intreden en de klinische duur van de werking na een initiële intubatedosis van 0.6mg/kg* tijdens sevofluraan/stikstofoxide en isofluraan/stikstofoxide (oponderhoud) anesthetica bij de PP (pediatrie patiënten) groep.

	Tijd tot maximale blokkage ** (min)	Tijd tot heroptreden van T ₃ ** (min)
Pasgeborenen (0-27dagen) n=10	0.98 (0.62)	56.69 (37.04) n=9
Zuigelingen (28 dagen-2 maanden) n=11	0.44 (0.19) n=10	60.71 (16.52) n=11
Peuters (3 maand-23 maanden) n=28	0.59 (0.27) n=28	45.46 (12.94) n=27
Kinderen (2 – 11 jaar) n= 34	0.84 (0.29) n=34	37.58 (11.82)
Adolescenten (11-17 jaar) n=31	0.98 (0.38)	42.90 (15.83) n=30

*Dosis rocuroniumbromide toegediend binnen 5 seconden

**Berekend vanaf het einde van toediening van de rocuroniumbromide intubatedosis

Cardiovasculaire chirurgie

Bij patiënten die cardiovasculaire chirurgie ondergaan, zijn de meest voorkomende cardiovasculaire veranderingen tijdens de aanvang tot de maximum blokkade bij doses van 0,6 – 0,9 mg rocuroniumbromide per kg lichaamsgewicht een kleine en klinisch niet-significante toename van de hartfrequentie tot 9% en een toename van de gemiddelde arteriële bloeddruk tot 16% van de controlewaarden.

Antagoneren van de spierverslappende werking

De werking van rocuroniumbromide kan worden opgeheven ofwel door sugammadex ofwel door acetylcholinesteraseremmers (neostigmine, pyridostigmine of edrofonium). Sugammadex kan worden gegeven voor standaardopheffing (bij 1-2 posttetanische tellingen tot terugkeer van T2), of voor onmiddellijke opheffing (3 minuten na toediening van rocuroniumbromide). Acetylcholinesteraseremmers kunnen worden toegediend bij terugkeer van T2 of de eerste verschijnselen van klinisch herstel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze toediening van één enkele bolusdosis van rocuroniumbromide verloopt de plasmaconcentratie in de tijd in drie exponentiële fasen. Bij volwassenen is de gemiddelde (95% betrouwbaarheidsinterval) eliminatie halfwaardetijd 73 (66 – 80) minuten, het (schijnbaar) distributievolume onder steady-state-condities is 203 (193 – 214) ml/kg en de plasmaklaring bedraagt 3,7 (3,5 – 3,9) ml/kg/min.

De plasmaklaring bij geriatrische patiënten en bij patiënten met nierfalen was in gering mate verlaagd in vergelijking met jongere patiënten met normale nierfunctie. Bij patiënten met leveraandoeningen is de gemiddelde eliminatie halfwaardetijd verlengd met 30 minuten en de gemiddelde plasmaklaring is verminderd met 1 ml/kg/min. (Zie ook rubriek 4.2).

Na continue infusie gedurende een periode van 20 uur of meer ter vergemakkelijking van kunstmatige beademing is de gemiddelde eliminatie halfwaardetijd verlengd en het gemiddelde (schijnbaar) distributievolume onder steady-state condities vergroot. Een grote variabiliteit tussen patiënten is aangetoond in gecontroleerde klinische studies, afhankelijk van de aard en mate van (multipel) orgaanfalen en de individuele patiëntkenmerken. In patiënten met multipel orgaanfalen is de gemiddelde (\pm standaarddeviatie) eliminatie halfwaardetijd 21,5 (\pm 3,3) uur, een (schijnbaar) distributievolume onder steady-state condities is 1,5 (\pm 0,8) l/kg en de plasmaklaring is 2,1 (\pm 0,8) ml/kg/min.

Rocuroniumbromide wordt uitgescheiden via urine en gal. Uitscheiding via urine benadert 40% binnen 12 – 24 uur. Na injectie van een radioactief gelabelde dosis rocuroniumbromide is de uitscheiding van het radiolabel gemiddeld 47% in urine en 43% in feces na 9 dagen. Ongeveer 50% wordt teruggevonden als rocuroniumbromide. Er worden geen metaboliëten gedetecteerd in het plasma.

Pediatrische patiënten

Farmacokinetiek van rocuroniumbromide in pediatrische patiënten (n=146) met een leeftijd van 0 tot 17 jaar werd geanalyseerd via een populatie-analyse van de samengevoegde farmacokinetische gegevens van 2 klinische onderzoeken bij anesthesie onder sevofluraan (inductie) en isofluraan/stikstofoxide (onderhoud). Alle farmacokinetische parameters bleken lineair evenredig te zijn met het lichaamsgewicht aangetoond via een simultane klaring ($1 \cdot \text{hr}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$). Het distributievolume ($1 \cdot \text{kg}^{-1}$) en de eliminatiehalfwaardetijd (h) nemen af met de leeftijd (jaren). De farmacokinetische parameters van pediatrische patiënten zijn hieronder samengevat:

Onderzochte FK parameters van rocuroniumbromide bij karakteristieke pediatrische patiënten tijdens sevofluraan/stikstofoxide (inductie) en isofluraan/stikstofoxide (onderhoud) anesthesie

FK Parameters	Leeftijdscategorie patiënt				
	Pasgeborenen (0-27 dagen)	Zuigelingen (28 dagen tot 2 maand)	Peuters (3-23 maand)	Kinderen (2-11 jaar)	Adolescenten (12-17 jaar)
CL (L/kg/hr)	0.31 (0.07)	0.30 (0.08)	0.33 (0.10)	0.35 (0.09)	0.29 (0.14)
Distributievolumen (L/kg)	0.42 (0.06)	0.31 (0.03)	0.23 (0.03)	0.18 (0.02)	0.18 (0.01)

T1/2 β (hr)	1.1 (0.2)	0.9 (0.3)	0.8 (0.2)	0.7 (0.2)	0.8 (0.3)
-------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Non-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde toediening, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit.

Met rocuroniumbromide zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Water voor injecties

Natriumchloride

Zoutzuur

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Rocuroniumbromide is fysisch onverenigbaar met oplossingen die de volgende werkzame bestanddelen bevatten: amfotericine, amoxicilline, azathioprine, cefazoline, cloxacilline, dexamethason, diazepam, enoximon, erytromycine, famotidine, furosemide, hydrocortisonnatriumsuccinaat, insuline, intralipid, methohexital, methylprednisolon, prednisolonnatriumsuccinaat, thiopental, trimethoprim en vancomycine.

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen behalve dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon: 2 jaar

Geopende injectieflacon: Het geneesmiddel dient onmiddellijk na opening te worden gebruikt.

Na verdunning:

Chemische en fysische in-use stabiliteit van het verdunde product werd aangetoond voor 72 uur bij 30°C.

Vanuit microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -condities vóór gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en normaal gesproken niet langer dan 24 uur bij 2 tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische condities.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Voor de bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen injectieflacons (type I) met een rubberen dop van bromobutyl en een aluminium kap. Inhoud van de injectieflacons: 5 ml of 10 ml.

Verpakkingsgrootten:

Verpakking van 5 en 10 injectieflacons die elk 5 ml bevatten.

Verpakking van 5 en 10 injectieflacons die elk 10 ml bevatten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Ongebruikte oplossingen moeten worden weggegooid.

Voor gebruik dient de gereconstitueerde oplossing visueel te worden geïnspecteerd. alleen heldere oplossingen, zo goed als vrij van partikels dienen te worden gebruikt.

Rocuronium blijkt compatibel te zijn met: natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), glucose 50 mg/ml (5%), glucose 50 mg/ml (5%) in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%), Ringer Lactaat oplossing en steriel water voor injecties.

Als rocuroniumbromide wordt toegediend via dezelfde infusielijn met andere geneesmiddelen, is het belangrijk dat de infusielijn adequaat wordt gespoeld (bv. met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie) tussen de toediening van rocuroniumbromide en de geneesmiddelen waarbij werd aangetoond dat ze incompatibel zijn met rocuroniumbromide of waarvoor de compatibiliteit niet is vastgesteld.

Alle ongebruikte medische producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Fresenius Kabi Nederland BV

Amersfoortseweg 10E

3712 BC Huis Ter Heide

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 100154

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum eerste verlening van de vergunning: 18 februari 2009

Datum hernieuwing van de vergunning: 1 november 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.4 en 4.8: 23 februari 2026